

## BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 55 660.1

REC'D 17 NOV 2003

**Anmeldetag:** 28. November 2002

WIPO PCT

**Anmelder/Inhaber:** Morphochem Aktiengesellschaft für kombinatorische Chemie, München/DE

**Bezeichnung:** Neue Makrocyclen zur Behandlung von Krebserkrankungen

**IPC:** C 07 D 327/02

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 2. Oktober 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Ebert

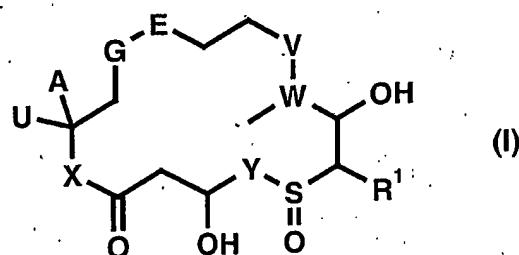


### Neue Makrocyclen zur Behandlung von Krebserkrankungen

Epothilone (DE 4138042) sind Naturstoffe mit außerordentlicher biologischer Wirkung, z.B. als 5 Mitosehemmer, Mikrotubuli-modifizierende Agenzien, Cytotoxica oder Fungizide. Insbesondere verfügen sie über Paclitaxel-ähnliche Eigenschaften und übertreffen Paclitaxel (Taxol®) in einigen Tests noch an Aktivität. Einige Derivate befinden sich derzeit in klinischen 10: Studien zur Behandlung von Krebsleiden (Niçolaou et al. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2014-2045; Flörsheimer et al. Expert Opin. Ther. Patents 2001, 11, 951-968).

Ziel der vorliegenden Erfindung war es, neue 15 Epothilonartige Derivate bereitzustellen, die ein besseres Profil bezüglich ihres präklinischen und klinischen Entwicklungspotentials aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der 20 allgemeinen Formel (I):



worin

25 A ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

U ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

5 G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



oder Teil eines gegebenenfalls substituierten Phenylrings ist,

10 R<sup>1</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Cycloalkylgruppe ist,

V-W eine Gruppe der Formel CH<sub>2</sub>CH oder CH=C ist,

15 X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR<sup>2</sup> ist, wobei R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

20 Y eine Gruppe der Formel CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> ist, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe oder zusammen Teil einer Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Ringatomen sind,

25 oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben, wobei Verbindungen ausgenommen sind, bei denen V-W eine Gruppe der Formel CH<sub>2</sub>CH ist, Y gleichzeitig eine Gruppe der Formel C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ist, X gleichzeitig ein Sauerstoffatom ist, G-E gleichzeitig aus folgenden Gruppen ausgewählt ist



und U gleichzeitig ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylgruppe ist.

- 5 Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-,  
 10 Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, n-Octyl-, Allyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.

Die Ausdrücke Alkenyl und Alkinyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.

- Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkinyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff), z.B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder eine Methoxymethyl-, Nitril-, Methylcarboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der 30 Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete

Gruppe wie z. B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkylester z.B. Methyl-carboxyalkylester, Carboxyalkylamid, Alkoxycarbonyl oder Alkoxy carbonyloxy.

- 5 Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

10 Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo- bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome 15 durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morphin-, Tetrahydrofuran-, Tetrahydrothiophen-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenylpiperazin-Gruppe stehen.

- 20 Die Ausdrücke Alkylcycloalkyl bzw. Heteroalkylcycloalkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen 25 Definitionen sowohl Cycloalkyl- bzw. Heterocycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkyl- gruppen enthalten.

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome 30 enthält, z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylalkyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-,  
5 Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind, z.B. die 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Thiophen- und Isochinolinyl-Gruppe.

Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich 10 auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten, z.B. die Tetrahydroisochinolinyl-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethyl- 15 indolyl- oder 4-Methylpyridino-Gruppe.

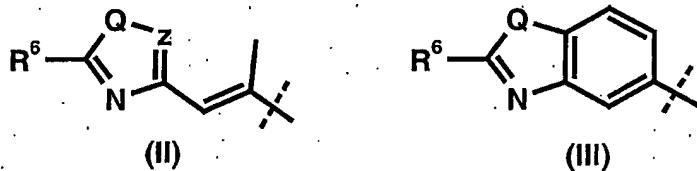
Die Ausdrücke Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl sowie "gegebenenfalls substituiert" 20 beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl-, 25 Alkinyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer 30 Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des

weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei A eine Gruppe der Formel  $-C(CH_3)=CHR^5$  oder  $-CH=CHR^5$  ist, wobei  $R^5$  ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist.

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I)  
10 wobei A die allgemeine Formel (II) oder (III) aufweist:



wobei Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine  
15 Gruppe der Formel  $NR^7$  ist, wobei  $R^7$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_4$ -Alkylgruppe oder eine  $C_1-C_4$ -Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und  $R^6$  eine Gruppe der Formel  $OR^8$  oder  $NHR^8$ , eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe (bevorzugt  
20 eine Gruppe der Formel  $CH_2OR^8$  oder  $CH_2NHR^8$ ) ist, wobei  $R^8$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_4$ -Alkylgruppe oder eine  $C_1-C_4$ -Heteroalkylgruppe (bevorzugt ein Wasserstoffatom) ist.

Besonders bevorzugt ist z eine CH-Gruppe.

25 Wiederum bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei Q ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I)  
30 wobei  $R^6$  eine Gruppe der Formel  $CH_3$ ,  $CH_2OH$  oder  $CH_2NH_2$  ist.

7

Weiter bevorzugt ist  $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe.

5 Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei X ein Sauerstoffatom oder eine NH-Gruppe ist.

Ausserdem ist  $R^1$  bevorzugt eine Methyl oder eine Ethylgruppe; besonders bevorzugt eine Methylgruppe.

10

Wiederum bevorzugt ist Y eine Gruppe der Formel  $C(CH_3)_2$ .

Des weiteren bevorzugt ist U eine Gruppe der Formel COOH oder ein Wasserstoffatom; besonders bevorzugt ist U ein  
15 Wasserstoffatom.

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze (oder Mischsalze) von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von 20 organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der 25 Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygrokopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) 30 asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen. Des weiteren sind von der vorliegenden

Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

- 5 Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjunktien.
- 10 Die Pro-Drugs (siehe z. B. R. B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995, Kapitel 8, S. 361ff), die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.
- 15
- 20 Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.
- 25 Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der
- 30 bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht

werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben; Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wässrige Salzlösung, wässrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

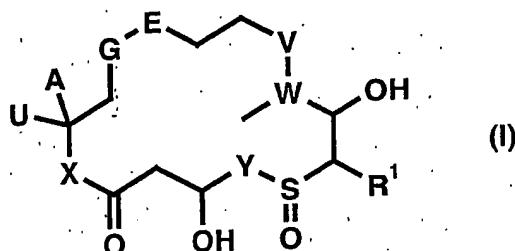
Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können weitere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

- 5 Zur Behandlung von Krebserkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 1  $\mu$ g bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 10  $\mu$ g bis 25 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

5



worin

10 A ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

15 U ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



20 oder Teil eines gegebenenfalls substituierten Phenylrings ist,

5 R1 eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Cycloalkylgruppe ist,

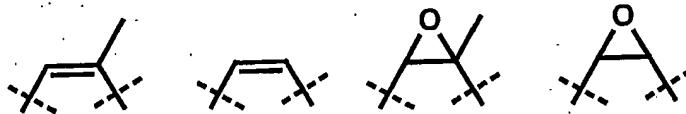
25

V-W eine Gruppe der Formel CH<sub>2</sub>CH oder CH=CH ist,

X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR<sup>2</sup> ist, wobei R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

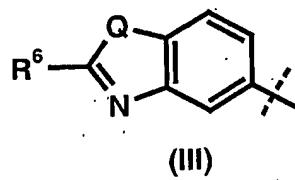
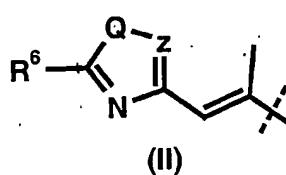
Y eine Gruppe der Formel CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> ist, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe oder zusammen Teil einer Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Ringatomen sind,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben, wobei Verbindungen ausgenommen sind, bei denen V-W eine Gruppe der Formel CH<sub>2</sub>CH ist, Y gleichzeitig ein Sauerstoffatom ist, G-E gleichzeitig aus folgenden Gruppen ausgewählt ist



20 und U gleichzeitig ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylgruppe ist.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A eine Gruppe der Formel -C(CH<sub>3</sub>)=CHR<sup>5</sup> oder -CH=CHR<sup>5</sup> ist, wobei R<sup>5</sup> ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist.
- 25 3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A die allgemeine Formel (II) oder (III) aufweist:



worin

5 Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $NR^7$  ist, wobei  $R^7$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe oder eine  $C_1$ - $C_4$ -Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und  $R^6$  eine Gruppe der Formel  $OR^8$  oder  $NHR^8$ , eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist, wobei  $R^8$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe oder eine  $C_1$ - $C_4$ -Heteroalkylgruppe ist.

- 15

4. Verbindungen nach Anspruch 3, wobei z eine CH-Gruppe ist.

20

5. Verbindungen nach Anspruch 3 oder 4, wobei Q ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3 bis 5, wobei R<sup>6</sup> eine Gruppe der Formel CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH oder CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ist.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei U ein Wasserstoffatom oder eine COOH-Gruppe ist.

25

8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X ein Sauerstoffatom oder eine NH-Gruppe ist.

9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei R<sup>1</sup> eine Methylgruppe ist.

10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei  
Y eine Gruppe der Formel  $C(CH_3)_2$  ist.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung  
nach einem der Ansprüche 1 bis 10 und fakultativ  
Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthalten.

12. Verwendung einer Verbindung oder einer  
pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der  
Ansprüche 1 bis 11, zur Behandlung von  
Krebskrankungen.

10

**Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Makrocyclen der  
5 allgemeinen Formel (I) sowie deren Verwendung zur  
Behandlung von Krebserkrankungen.

